

München. 1960

Untersuchungen zur  
hyaluronidasehemmenden Wirkung  
von Metaboliten des Phenylbutazons

von

HERBERT SCHOLZE



Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Untersuchungen zur hyaluronidasehemmenden Wirkung von  
Metaboliten des Phenylbutazons

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Herbert Scholze

aus  
Warnsdorf

1960



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: **Prof. Dr. H. Schwiegk**

Tag der mündlichen Prüfung:

**5. Juli. 1960**

Meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| Problematik .....             | 1  |
| Versuchssubstanzen .....      | 1  |
| Eigene Versuche .....         | 6  |
| Methodik .....                | 6  |
| Versuchsreihen .....          | 7  |
| Statistische Auswertung ..... | 9  |
| Diskussion .....              | 17 |
| Zusammenfassung .....         | 19 |
| Tabellenanhang .....          | 20 |
| Literaturverzeichnis .....    | 46 |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41555225\\_0099](https://archive.org/details/IA41555225_0099)

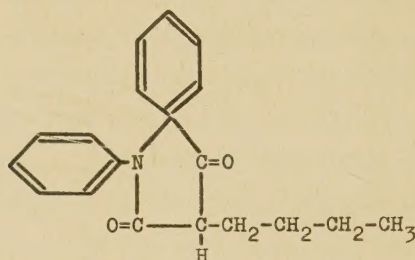
## Problematik

M a t h i e s und Mitarbeiter<sup>1-10</sup> haben in früheren Arbeiten die hyaluronidasehemmende Wirkung des Phenylbutazons, der Azetylsalicylsäure und des Natriumsalizylates, des Chloräthylbenzmethoxazons, des Prednisolons, des Östronsulfates sowie der Moor- und der Schwefelbäder mit unten beschriebener Methodik bestätigen bzw. nachweisen können. Es stellte sich in den genannten Arbeiten als Wirkungsmechanismus der Stoffe eine Nebennierenmarksfunktion mit einer Katecholaminausschüttung und vermutlich anschließender Heparin- und Histaminfreisetzung heraus<sup>11</sup>. Die auch in der vorgelegten Arbeit angewandte Methodik der Messung einer auf dem "spreading - effect" beruhenden Ausbreitung von Farbstoff- bzw. Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln gestattet eine relativ einfache Bestimmung der Beeinflussung der Hyaluronidase-Aktivität. Auf die Bedeutung der hyaluronidasehemmenden Wirkung als Teileffekt antirheumatisch wirksamer Mittel hat M a t h i e s<sup>12</sup> hingewiesen. Es ist deshalb interessant, weitere Stoffe auf diese Fähigkeit zu prüfen. Ein besonderes Interesse verdient dabei die Entwicklung neuer Metaboliten bekannter Substanzen, welche diesen Einfluß auf die Hyaluronidase-Aktivität haben. In der hier vorgelegten Arbeit sollen Abkömmlinge des Phenylbutazons einer eingehenden Prüfung hinsichtlich ihrer hyaluronidasehemmenden Wirkung unterzogen werden.

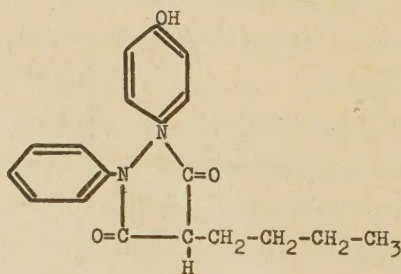
## Versuchssubstanzen

1. Der hyaluronidasehemmende Effekt des Phenylbutazons wurde mitbestimmt, um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben. In der Prüfung auf akute Toxizität<sup>13</sup> wurden als mittlere letale Dosis bei i.v.-Applikation bei der Ratte 150 mg/kg angegeben. Ohne auf die bekannten

zahlreichen weiteren pharmakologischen und chemischen Unterlagen näher einzugehen, sei nur die Konstitutionsformel angegeben:



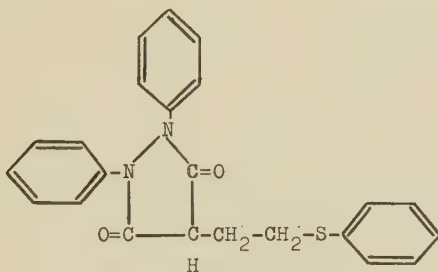
2. Als Metabolit des Phenylbutazons stand uns zunächst ein mit der Versuchsbezeichnung G 27 202 benanntes Präparat zur Verfügung, dessen chemische Bezeichnung 1-Phenyl-2-p-hydroxyphenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin ist. Die chemische Formel lautet:



Dieser Substanz werden ausgeprägte antipnlogistische Eigenschaften zugeschrieben. Bei der Prüfung auf akute Toxizität ergaben sich bei i.v.-Applikation bei der Ratte als DL 50 68 mg/kg<sup>13</sup>. Die antirheumatische Wirkung wird von Burns und Mitarbeitern<sup>14</sup> als dem Phenylbutazon ähnlich bezeichnet. Der urikosurische Effekt soll den des Phenylbutazons übertreffen. Zu den gleichen Ergebnissen kommen Pfister und Häfliger<sup>15</sup>. Die am Formalinödem der

Rattenprote geprüfte Wirkung auf die akute Entzündung zeigt schon in relativ kleinen Dosen eine deutliche antiphlogistische Wirkung, die stärker ist als die des Phenylbutazons<sup>13</sup>. Das gleiche Ergebnis fand sich bei der Prüfung des Einflusses auf die chronische Entzündung in der Versuchstechnik nach S e l y e mittels des Granulombeutels der Ratte<sup>13</sup>. Im Gegensatz zum Phenylbutazon fand sich jedoch keine sichere Schutzwirkung auf die Ausbildung des U.V.-Erythems beim Meerschweinchen<sup>13</sup>. In Dosen von 50 mg/kg wirkt die Substanz bei der Maus, wie auch Phenylbutazon in dieser Dosierung, nicht analgetisch<sup>13</sup>. Die antipyretische Wirkung, geprüft am Hefefieber der Ratte, ist deutlich<sup>13</sup>.

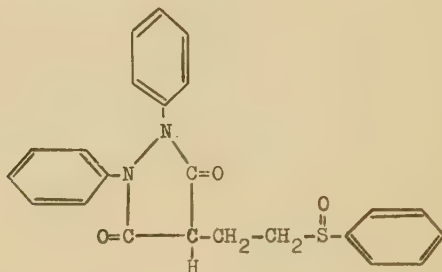
3. Als weitere vom Phenylbutazon abgeleitete Substanz wurde G 25 671, chemische Bezeichnung 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-(2'-phenylthioäthyl)-pyrazolidin, einer Untersuchung unterzogen. Die Konstitutionsformel:



Die D1 50 bei der Prüfung der akuten Toxizität betrug bei der Ratte bei i.v.-Applikation 190 mg/kg<sup>13</sup>. Die Hemmung des Formalinödems der Rattenpfote bei einer Dosierung von 100 mg/kg i.p. erreicht das gleiche Ausmaß wie die des Phenylbutazons<sup>13</sup>. Desgleichen entsprechen der Einfluß auf das U.V.-Erythem des Meerschweinchens und der antipyretische Effekt annähernd dem des Phenylbutazons<sup>13</sup>.

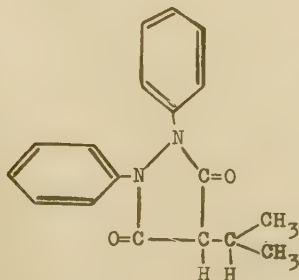
Die analgetische Wirkung ist schwächer<sup>13</sup>.

4. Als dritter Phenylbutazon-Abkömmling wurde G.28 315 untersucht. Seine chemische Bezeichnung ist 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-(2'-phenyl-sulfinyl-äthyl)-pyrazolidin. Die Konstitutionsformel lautet:



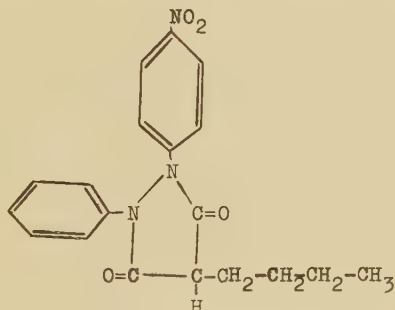
Die Hemmung des Formalinödems der Rattenpfote durch diese Substanz ist wenig geringer als die des Phenylbutazons<sup>13</sup>, die Beeinflussung des Ü.V.-Erythems erfordert wesentlich höhere Dosen<sup>13</sup>. Die antipyretische Wirkung ist minimal, der analgetische Effekt übersteigt den des Phenylbutazons um mäßige Werte<sup>13</sup>. Die Prüfung der akuten Toxizität ergab als D1 50 bei der Ratte 154 mg/kg<sup>13</sup>.

5. Als D1 50 bei der Ratte bei i.v.-Applikation einer weiteren vom Phenylbutazon abgeleiteten Substanz mit der Versuchsbezeichnung G 13 838 wurden 210 mg/kg angegeben<sup>13</sup>. Dieser Metabolit hat folgende Konstitutionsformel:



Die chemische Bezeichnung ist 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-isopropylpyrazolidin. Die Hemmung des Formalinödems der Rattenpfote dieser Substanz ist geringer als die des Phenylbutazons<sup>13</sup>. Die antipyretische Wirkung, am Hefefieber der Ratte geprüft, entspricht annähernd der des Phenylbutazons, dagegen ist der Einfluß auf das U.V.-Erythem des Meerschweinchens wesentlich geringer<sup>13</sup>.

6. Schließlich wurde auch die Substanz G 28 234 hinsichtlich ihrer hyaluronidasehemmenden Wirkung untersucht. Die chemische Bezeichnung lautet 1-Phenyl-2-p-nitrophenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin. Die Konstitutionsformel ist folgendermaßen aufgebaut:



Bei der Prüfung der akuten Toxizität betrug die mittlere letale Dosis bei der Maus bei i.v.-Applikation 197 mg/kg<sup>13</sup>. Diese Substanz zeigt eine sehr deutliche antipyretische Wirkung, ein analgetischer Effekt ist jedoch nicht vorhanden<sup>13</sup>. Eine Hemmung des U.V.-Erythems beim Meerschweinchen zeigt sich bei einer Dosierung von 3 mal 50 mg/kg s.c. bei 50% der Tiere. Die Hemmung des Formalinödems der Rattenpfote ist nur wenig geringer als die bei Applikation von Phenylbutazon<sup>13</sup>.

## Eigene Versuche

### Methodik

Für die Versuche wurden männliche weiße Ratten mit einem Gewicht von 140 - 220 g verwendet. Es mußte darauf geachtet werden, daß nur mit Tieren eines Zuchtstammes experimentiert wurde. Den Tieren wurde in Ätherrausch und anschließender Evipan-Natriumnarkose mit Pilca die Bauchhaut enthaart. Dies mußte mit großer Vorsicht geschehen, um die Haut nicht zu verletzen. Nach 24 Stunden wurden den Ratten in Ätherrausch pro 100 g Körpergewicht 30 mg Evipan-Natrium s.c. gespritzt. Nach W i l h e l m i<sup>16</sup> besteht keine Beeinflussung der Hyaluronidasehemmung durch Barbiturate. Nun wurden 0,1 cm<sup>3</sup> einer 0,06%igen Evansblau-Lösung als Farbstoffquaddel streng intrakutan gespritzt. Daran anschließend wurde die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesetzt. Dazu benutzte man eine Lösung von 150 I. E. Hyaluronidase in 2 cm<sup>3</sup> 0,06%iger Evansblau-Lösung. Davon wurden 0,1 cm<sup>3</sup> injiziert, so daß sich in der Quaddel 7,5 I. E. Hyaluronidase befanden. Die Ausbreitung des Farbstoffes wurde jeweils 10 min nach Ende der Injektion gemessen. Nach M a d i n a v e i t i a<sup>17</sup> erfolgt die Ausbreitung in zwei Phasen, wobei nur die erste, die nach 10 min abgelaufen ist, als echter Effekt der Hyaluronidase zu werten ist. Mit einem Tintenstift wurde durch kleine Punkte die Grenze der äußersten Ausbreitung des Farbstoffes markiert. Diese Grenzlinie wurde auf einen Zelluloidfilm übertragen. Dabei mußte man darauf achten, daß durch das Auflegen des Films die Haut nicht gedehnt wurde. Die Flächen der so übertragenen Quaddeln wurden planimetrisch bestimmt und sind in mm<sup>2</sup> angegeben.

Die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel breitet sich rascher aus als die Farbstoffquaddel. Die aktive Diffusion einer intrakutan gesetzten Quaddel ist nach G i b i a n<sup>18</sup> von dem Druck abhängig, mit

welchem das Flüssigkeitsdepot auf die Umgebung einwirkt. Die Hyaluronidase erniedrigt den Widerstand des Gewebes und begünstigt dadurch die Diffusion. Spritzt man den Tieren eine hyaluronidasehemmende Substanz, so muß die Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel herabgesetzt werden.

Den Ratten wurde der jeweils zu untersuchende Stoff intraperitoneal appliziert. Dabei mußte vermieden werden, daß die Injektion in die Harnblase, in den Darm oder retroperitoneal erfolgte. Diesen Gefahren konnte man entgehen, wenn die Tiere senkrecht mit dem Kopf nach unten gelagert wurden. Die Kanüle wurde von der Leistenbeuge aus schräg der Mitte zu tief in die Bauchhöhle eingeführt. In bestimmten Zeitabständen nach Applikation der Testsubstanz wurden erneut in oben beschriebener Weise Farbstoff- und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln gesetzt und nach der gleichen Methode ausgewertet.

### Versuchsreihen

#### 1. Versuchsreihe

Die Substanz G 13 871 (Phenylbutazon) wurde in einer Menge von 100 mg/kg Ratte 5 Versuchstieren appliziert. Nach 40 min und nach 60 min wurde nach der oben beschriebenen Methode die hyaluronidasehemmende Wirkung festgestellt (s. Tab. 1, 13 und 19).

#### 2. Versuchsreihe

Die Wirkung der Substanz G 13 871 (Phenylbutazon) wurde an 5 weiteren Ratten nach 90 und 120 min bestimmt (s. Tab. 2, 13 und 20).

#### 3. Versuchsreihe

5 Versuchstieren wurden 50 mg/kg Ratte der Substanz G 27 202 injiziert. Nach 40 und 60 min wurde die hemmende Wirkung gemessen (s. Tab. 3, 14 und 21).

#### 4. Versuchsreihe

Der hyaluronidasehemmende Effekt der Substanz G 27 202 wurde nach 90 und 120 min festgestellt (s.Tab. 4,14 und 22).

#### 5. Versuchsreihe

Die Substanz G 25 671 wurde in einer Dosis von 100 mg/kg Ratte 5 Tieren appliziert. Nach 40 und 60 min wurde die hyaluronidasehemmende Wirkung bestimmt (s.Tab. 5,15 und 23).

#### 6. Versuchsreihe

Die hyaluronidasehemmende Wirkung der Substanz G 25 671 wurde nach 90 und 120 min bestimmt (s.Tab. 6,15 und 24).

#### 7. Versuchsreihe

Von der Substanz G 28 315 wurden 5 Tieren 100 mg/kg appliziert. Nach 40 und 60 min wurde die hemmende Wirkung bestimmt (s.Tab. 7, 16 und 25).

#### 8. Versuchsreihe

Die hyaluronidasehemmende Wirkung der Substanz G 28 315 wurde nach 90 und 120 min festgestellt (s.Tab. 8,16 und 26).

#### 9. Versuchsreihe

Die Substanz G 13 838 wurde 7 Ratten in einer Dosis von 200 mg/kg injiziert. Das Ausmaß der Hyaluronidasehemmung wurde nach 40 und 60 min festgestellt (s.Tab. 9,17 und 27).

#### 10. Versuchsreihe

Bei 6 Ratten wurde das Ausmaß der Hyaluronidasehemmung bei Applikation der Substanz G 13 838 nach 90 und 120 min bestimmt (s.Tab. 10,17 und 28).

#### 11. Versuchsreihe

5 Versuchstieren wurden 150 mg/kg der Substanz G 28 234 injiziert. Die hyaluronidasehemmende Wirkung wurde nach 40 und 60 min bestimmt (s.Tab. 11,18 und 29).

## 12. Versuchsreihe

Die hyaluronidasehemmende Wirkung der Substanz G 28 234 wurde an 5 weiteren Ratten nach 90 und 120 min bestimmt (s. Tab. 12, 18 und 30).

### Statistische Auswertung

#### 1. Statistisches Modell

Die Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte getrennt nach den einzelnen Tiergruppen. Außerdem wurde innerhalb jeder Tiergruppe zunächst das Verhalten der beiden Quaddel-Typen (reine Farbstoff-Quaddel bzw. Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel) für sich untersucht. Bei der Wahl des statistischen Modelles für die Auswertung der Versuchsergebnisse war zu berücksichtigen, daß der einzelne Meßwert einmal von dem Versuchstier, an dem er bestimmt wurde, abhängt, zum anderen aber auch von dem Zeitpunkt innerhalb des Versuches, an welchem er bestimmt wurde. Dies gilt selbstverständlich nur, solange man einen Quaddel-Typus für sich betrachtet, ansonsten hängt der Meßwert auch noch von dem Quaddel-Typus ab, zu dem er gehört. Um die zweifache Abhängigkeit des Meßwertes von dem Versuchstier ( $V_t$ ) und der Zeit ( $t$ ) zu berücksichtigen, wählten wir ein lineares statistisches Modell. Hierbei wird angenommen, daß der einzelne Meßwert  $x(V_t; t)$  sich in folgender Weise darstellen lasse:

$$x(V_t; t) = a(V_t) + b(t) + e(V_t; t).$$

Hierin bedeutet  $a(V_t)$  eine Konstante, die ausschließlich vom Versuchstier abhängt, jedoch nicht von dem Zeitpunkt, zu dem die Quaddel gesetzt wurde. Man kann  $a(V_t)$  als "Reaktions-Niveau" des jeweiligen Versuchstieres interpretieren.  $b(t)$  dagegen ist eine Konstante, die nur von dem Zeitpunkt abhängt, zu dem die Quaddel gesetzt wurde, nicht jedoch von dem Versuchstier, an dem die Größe

der Quaddel bestimmt wurde. Die Größe  $e(Vt;t)$  ist ein Ausdruck für die Abweichungen, die zwischen den tatsächlich beobachteten Meßwerten und denjenigen Werten bestehen, die auf Grund des linearen statistischen Modells zu erwarten wären. Es wird angenommen, daß die Größe  $e(Vt;t)$  normal verteilt ist mit dem Erwartungswert 0 und der Varianz  $\sigma^2$ . Wäre  $\sigma^2 = 0$ , so würden die tatsächlich beobachteten Meßwerte mit den theoretisch zu erwartenden übereinstimmen. Die Varianz  $\sigma^2$  ist somit ein Maß für den Versuchsfehler, gemessen an der Abweichung zwischen Modell und realem Sachverhalt. Dieser Versuchsfehler ist jedoch nicht ausschließlich als experimenteller Fehler zu bewerten, d.h., er entspricht nicht nur Mängeln in der Versuchstechnik und der Versuchsdurchführung. Vielmehr ist darin auch eine biologische Komponente enthalten, welche durch die biologische Variabilität in der Reaktion der Tiere auf den experimentellen Eingriff bedingt ist.

Die Zweckmäßigkeit des gewählten statistischen Modells hat sich aus verschiedenen anderen Untersuchungen, die wir früher durchführten, erwiesen. Insbesondere beim Versuch am Menschen hat sich gezeigt, daß das von uns gewählte statistische Modell den realen Sachverhalt außerordentlich gut wiedergibt. Bei Tierversuchen, in denen es möglich war, zu dem gleichen Zeitpunkt von jedem Quaddel-Typus je 2 Quaddeln zu setzen, konnten wir zeigen, daß die Abweichungen zwischen den Werten, die auf Grund des statistischen Modells zu erwarten waren, und den tatsächlich gemessenen Werten im Rahmen des experimentellen bzw. des biologischen Fehlers lagen. Allerdings hat sich gezeigt, daß im Tierversuch die Übereinstimmung zwischen dem realen Sachverhalt und dem statistischen Modell sehr wesentlich von der Substanz abhängt, die geprüft wird. Dies dürfte hauptsächlich auf die biologische Variabilität der Tiere zurückzuführen sein, deren Reaktion je nach der Prüfsubstanz mehr

oder minder homogen ist.

Die Wahl des statistischen Modells bedingt die Methode der statistischen Auswertung. Es wurden zunächst zweifache Varianz-Analysen durchgeführt, bei denen die Unterschiede in den "Reaktions-Niveaus" der Tiere untersucht wurden (Varianz zwischen den Tieren) und die Unterschiede zwischen den zu verschiedenen Zeiten gehörigen Konstanten  $b(t)$  (Varianz zwischen den Zeiten). Schließlich ergibt die zweifache Varianz-Analyse in Form der "Rest-Varianz" einen Schätzwert für den Versuchsfehler  $\sigma^2$ . Für die Fragestellung, die den Versuchen zugrundelag, war nur wesentlich zu prüfen, ob zwischen den Konstanten  $b(t)$ , die zu verschiedenen Zeitpunkten gehören, statistisch gesicherte Unterlagen vorliegen. Ist dies der Fall, so bedeutet dies, daß der entsprechende Quaddel-Typus im Verlaufe des Versuches statistisch gesicherte Änderungen in seiner Diffusionsgeschwindigkeit erfahren hat. Geprüft wird diese Frage mittels des Varianz-Quotienten-Tests (F-Test), in dem die "Varianz zwischen den Zeiten" mit der "Rest-Varianz" verglichen wurde. Besitzt der Varianz-Quotient  $F_{\text{emp.}}$  zwischen diesen beiden Varianz-Komponenten in der zugehörigen F-Prüfverteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit  $p$ , die nicht größer ist als 5%, so kann als statistisch gesichert gelten, daß die zu verschiedenen Zeiten gehörigen Konstanten  $b(t)$  verschiedene Werte haben, d.h., daß sich die Diffusionsgeschwindigkeit des betreffenden Quaddel-Typus während des Versuches geändert hat.  $p$  ist die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Aussage,  $p = 5\%$  bedeutet eine schwache statistische Sicherung, ist  $p$  höchstens  $= 1\%$ , so liegt eine ausreichende statistische Sicherung für die Aussage vor. Um zu entscheiden, in welchem Ausmaße sich der jeweilige Quaddel-Typus verändert hat, ist es notwendig, statistische Schätzwerte für die Konstanten  $b(t)$ , die zu den verschiedenen Zeitpunkten des Versuches gehören, zu gewinnen. Bedeutet  $\bar{x}_t$  das arith-

metische Mittel aus allen Meßwerten, die innerhalb einer Tiergruppe zu dem gleichen Zeitpunkt bei dem gleichen Quaddel-Typus beobachtet wurden, so ist

$$b(t) \cong \bar{x}_t + C.$$

C ist hierin eine Konstante, die nicht von der Zeit t abhängt, deren Größe sich jedoch statistisch nicht ermitteln läßt. Aus dem obigen Ausdruck ergibt sich jedoch für die Differenz zwischen den zu den zwei Zeitpunkten  $t_1$  und  $t_2$  gehörigen Konstanten  $b(t_1)$  und  $b(t_2)$

$$b(t_1) - b(t_2) \cong \bar{x}_{t_1} - \bar{x}_{t_2}.$$

$\cong$  bedeutet, daß es sich hier nicht um eine Gleichheit im üblichen Sinne handelt, daß vielmehr die rechte Seite einen statistischen Schätzwert für die linke Seite darstellt.

Da innerhalb einer Tiergruppe die Ausbreitung eines Quaddel-Typus zu 3 verschiedenen Zeitpunkten bestimmt wurde, läuft die statistische Analyse der Versuchsergebnisse im Prinzip auf den simultanen Vergleich von 3 Mittelwerts-Differenzen hinaus. Ein solcher Vergleich läßt sich prinzipiell nur mittels einer Varianz-Analyse durchführen, bei der dann geprüft wird, ob mindestens eine dieser 3 Mittelwerts-Differenzen statistisch gesichert von 0 verschieden ist. Die Varianz-Analyse macht allerdings keine Aussage darüber, um welche Mittelwerts-Differenzen es sich hierbei speziell handelt. Hierzu ist es notwendig, im Anschluß an die Varianz-Analyse einen weiteren Test durchzuführen, der speziell zur Prüfung solcher Fragen entwickelt worden ist (DUNCAN-Test). Hierbei wird unter Verwendung der in den Varianz-Analysen gewonnenen Rest-Varianz und unter Berücksichtigung der Anordnung der Mittelwerte geprüft, welche der möglichen Mittelwerts-Differenzen statistisch gesichert von 0 verschieden sind. Der DUNCAN-Test kann allerdings nur dann

durchgeführt werden, wenn durch die vorangegangenen Varianz-Analysen bereits gesichert ist, daß mindestens eine der Mittelwerts-Differenzen statistisch von 0 verschieden ist.

Entsprechend den soeben dargelegten Gedankengängen wurde die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse so vorgenommen, daß zunächst für jede Tiergruppe und jeden Quaddel-Typus die entsprechende Varianz-Analyse durchgeführt wurde und anschließend, sofern die Varianz-Analyse einen gesicherten Unterschied zwischen der Ausbreitung des Quaddel-Typus zu den verschiedenen Versuchszeiten ergab, mittels des DUNCAN-Tests geprüft, zu welchen Zeitpunkten gegenüber dem Ausgangswert eine statistisch gesicherte Änderung der Diffusionsgeschwindigkeit des jeweiligen Quaddel-Typus vorliegt.

## 2. Ergebnisse der statistischen Auswertung

Die Ergebnisse der Varianz-Analysen sind in den Tabellen 19-30 wiedergegeben. In den Schemata der Varianz-Analysen bedeutet

- SAQ : Summen-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente,
- MAQ : Mittleres-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente,
- n : Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente,
- $F_{\text{emp.}}$  : Varianz-Quotient zwischen der jeweiligen Varianz-Komponente und der Rest-Varianz,
- p : Überschreitungswahrscheinlichkeit, die  $F_{\text{emp.}}$  höchstens in der zugehörigen F-Prüfverteilung zukommt, sofern diese nicht größer als 5% ist.

Für die reinen Farbstoff-Quaddeln liefern die Varianz-Analysen mit einer einzigen Ausnahme keinen Hinweis dafür, daß die Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoff-Quaddeln durch die Applikation eines der Phenylbutazon-Derivate in einer statistisch gesicherten Form beeinflußt wird. Die Ausnahme betrifft das Phenylbutazon selbst (G 13 871) zu den Zeiten 90' und 120'. Hier kann als statistisch ausreichend gesichert gelten (Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 1\%$ ),

daß nach Applikation von G 13 871 eine gesicherte Änderung in der Ausbreitung der reinen Farbstoff-Quaddel eintritt.

Die Varianz-Analysen für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln zeigen, daß die Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln nach Applikation eines der Phenylbutazon-Derivate eine statistisch gesicherte Änderung erfährt.

Die Ergebnisse der Varianz-Analysen wurden noch mittels des DUNCAN-Tests im einzelnen untersucht. Das Ergebnis dieses Tests findet sich in den Tabellen 13-18. Es bedeutet hierin  $n$  die Zahl der Versuchstiere, die zu jeder Gruppe gehörten,  $\bar{x}$  das arithmetische Mittel aus den Meßwerten aller Versuchstiere der betreffenden Tiergruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt  $t$  des Versuches,  $s^2$  die Varianz zwischen diesen Meßwerten. Auf die Bedeutung dieser Varianz wird im Anschluß an die Besprechung der Ergebnisse des DUNCAN-Tests eingegangen.  $\bar{x}_t - \bar{x}_v$  ist die Differenz zwischen den arithmetischen Mitteln, die zu den Zeitpunkten  $t$  und  $v$  gehören.  $v$  ist der Zeitpunkt vor Applikation der Prüfsubstanz. Nur wenn die Mittelwerts-Differenz statistisch gesichert von 0 verschieden ist, kann behauptet werden, daß zu dem Zeitpunkt  $t$  der betreffende Quaddel-Typus eine statistisch gesicherte Änderung gegenüber seinem Ausgangswert erfahren habe. Wie oben erläutert wurde zur Prüfung dieser Frage der DUNCAN-Test herangezogen. In der Spalte "Sicherung" der Tabellen 13-18 ist die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  vermerkt, mit welcher die Behauptung behaftet ist, die betreffende Mittelwerts-Differenz sei von 0 verschieden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde allerdings nur in denjenigen Fällen angegeben, in denen sie nicht größer als 5% ist, da nur in diesen Fällen die Aussage als statistisch gesichert gelten kann. Das Ergebnis des DUNCAN-Tests zeigt, daß alle geprüften Phenylbutazon-Derivate zu den Zeitpunkten 40', 60' und 90' eine Verminderung in der Diffusionsge-

schwindigkeit der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel herbeiführen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Aussage ist in jedem Falle kleiner als 1%. Für den Zeitpunkt 120' nach Applikation gilt dies allerdings nur noch für das Phenylbutazon (G 13 871) und für G 28 315.

Die Tatsache, daß die Varianz-Analysen für die reine Farbstoff-Quaddel keine "Signifikanz" ergeben haben, bedeutet nicht, daß die reine Farbstoff-Quaddel während des gesamten Versuchsablaufs einen konstanten Wert besitzt. Allerdings liefert die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse keinen Hinweis dafür, daß es sich bei diesen Änderungen um etwas anderes als um rein zufällige Effekte handelt. Dementsprechend kann die Verkleinerung der Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel bei allen geprüften Phenylbutazon-Derivaten, mit Ausnahme des Phenylbutazons selbst, als eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität durch diese Substanzen interpretiert werden. Die Ausnahme bildet der Zeitpunkt 90' p.i. für die Substanz G 13 871, das Phenylbutazon. Zu diesem Zeitpunkt liegt auch eine gesicherte Verminderung der Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoff-Quaddel vor. Wie sich aus der Tabelle 13 ergibt, erfährt die reine Farbstoff-Quaddel zu diesem Zeitpunkt eine Verkleinerung um  $15 \text{ mm}^2$ . Andererseits verkleinert sich zu dem gleichen Zeitpunkt die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel um  $46 \text{ mm}^2$ . Sieht man die Verkleinerung in der Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoff-Quaddel als ein Maß für denjenigen Anteil der Hemmung an, der nicht hyaluronidase-spezifisch ist, so ergibt sich hieraus immer noch eine Verkleinerung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel zum Zeitpunkt 90' um  $31 \text{ mm}^2$ . Eine Prüfung zeigt, daß auch dieser Wert noch als statistisch gesichert von 0 verschieden anzusehen ist, d.h., auch in diesem Falle liegt noch eine gesicherte Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität

durch die Substanz G 13 871, das Phenylbutazon, vor.

Abschließend sei noch auf die Bedeutung der Varianzen  $s^2$  hingewiesen. Für den Zeitpunkt vor Applikation einer Prüfsubstanz stellt diese Varianz  $s^2$  ein Maß für den Unterschied in den Ausgangslagen der verschiedenen Versuchstiere dar. Wenn das im ersten Abschnitt der statistischen Auswertung dargelegte statistische Modell dem realen Sachverhalt entspricht, so muß der Unterschied zwischen den zu verschiedenen Tieren gehörigen Meßwerten nach Applikation einer Prüfsubstanz dem Unterschied vor Applikation der Prüfsubstanz entsprechen. Statistisch bedeutet dies, daß die Varianzen  $s^2$ , die zu den verschiedenen Zeitpunkten eines Versuches gehören, untereinander homogen sein müssen. Ob dies zutrifft, kann man mittels des BARTLETT-Tests nachprüfen. Die Durchführung des Tests ergab in keinem Falle einen Hinweis dafür, daß diese Folgerung aus unserem statistischen Modell nicht mit dem realen Sachverhalt übereinstimmt. Das Ergebnis des BARTLETT-Tests findet sich getrennt für die reine Farbstoff-Quaddel und die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel am Fuße der jeweiligen Varianz-Analysen.  $\chi^2_{\text{emp}}$  ist dabei eine Prüfgröße, die im vorliegenden Falle wie  $\chi^2$  von  $n = 2$  verteilt ist.  $p$  ist die Überschreitungswahrscheinlichkeit, die dieser Prüfgröße in der zugehörigen Prüfverteilung mindestens zukommt. Nur wenn diese Überschreitungswahrscheinlichkeit nicht größer als 5% ist, liefert der Test einen Hinweis dafür, daß die untersuchten Varianzen untereinander nicht homogen sind. Dies ist bei den vorliegenden Versuchen nirgends der Fall.

### 3. Statistische Hinweise zur Interpretation der Versuchsergebnisse

Obwohl die einzelnen Tests unmittelbar keinen Hinweis dafür liefern, daß das Verhalten der Tiere auf das Derivat G 13 838 anders ist als die Reaktion auf die anderen Derivate, zeigt doch der Ver-

gleich der Rest-Varianzen für dieses Derivat zu den Zeitpunkten 40' und 60', daß die Reaktion der Tiere wesentlich uneinheitlicher ist als zu den gleichen Zeitpunkten bei den anderen Derivaten. Die Betrachtung seiner Varianz  $s^2$  in Tabelle 17 zeigt, daß hauptsächlich zu dem Zeitpunkt 40' p.i. die Tiere auf das Derivat G 13 838 sehr uneinheitlich reagieren. Den Ergebnissen dieser Versuchsreihe ist daher statistisch kein allzu hohes Gewicht beizulegen. Alle anderen Derivate weisen eine äußerst homogene Rest-Varianz auf, die sowohl bei der reinen Farbstoff-Quaddel als auch bei der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel im Mittel den Wert  $\sigma^2 = 50$  aufweist. Wie bereits oben erwähnt, stellt sich die Rest-Varianz aus der biologischen Variabilität zwischen den Tieren und dem reinen experimentellen Fehler zusammen. Die Homogenität der Rest-Varianz deutet darauf hin, daß die biologische Variabilität der Tiere in ihrer Reaktion auf die verschiedenen Derivate und der experimentelle Fehler bei allen Versuchen annähernd gleich waren. Insoweit muß das Ergebnis der Versuche als befriedigend angesehen werden. Beim Phenylbutazon (G 13 871) und den drei Derivaten G 25 671, G 27 202 und G 28 234 hat es den Anschein, als ob der Grad der Hyaluronidase-Hemmung mit zunehmender Nummer steige, dagegen die Dauer der Wirkung mit zunehmender Nummer abnahme. Das Derivat G 28 315 ähnelt in seinem Verhalten weitgehend dem Phenylbutazon (G 13 871).

### Diskussion

Alle Metaboliten des Phenylbutazons zeigten wie das Phenylbutazon selbst einen ausgeprägten hyaluronidasehemmenden Effekt, dessen Maximalwert bei G 27 202 mit 74,2 % am höchsten erschien. Phenylbutazon, G 28 315, G 28 234, G 25 671 und G 13 838 zeigten mit Werten von 65,5 %; 62,5 %; 62,1 %; 58,5 % und 58,2 % einen etwas geringeren

Maximalwert. Die Werte der fünf letzten Substanzen liegen dicht beieinander und erlauben keine qualitativen Aussagen über einen Unterschied in ihrer Wirkungsstärke. Wir konnten zeitlich hinsichtlich der Verlaufsform im Bereich des untersuchten Zeitraumes von 120 min p.i. drei Typen unterscheiden. Die hyaluronidasehemmende Wirkung von G 27 202, G 28 234 und G 25 671 erreichte ihren Maximalwert bei 60 min nach der i.p.-Applikation. Der hyaluronidasehemmende Effekt war 120 min nach der Applikation wieder vollständig abgeklungen. Über den weiteren Verlauf und einen etwaigen Wiederanstieg der Kurve vermögen wir bei der zeitlichen Begrenzung der Versuche nichts auszusagen. Beim Phenylbutazon und bei dem Metaboliten G 28 315 ist der hyaluronidasehemmende Effekt 120 min p.i. zwar geringer als der Maximalwert, aber doch noch deutlich und statistisch zu sichern. Das Maximum liegt beim Phenylbutazon bei etwa 90 min p.i., bei G 28 315 weist die hyaluronidasehemmende Wirkung 60 und 90 min p.i. annähernd gleiche Maximalwerte auf. Eine Besonderheit zeigt die Versuchssubstanz G 13 838 insofern, als ein Teil der Tiere 40 und 90 min nach Applikation mit einer starken Hemmung, ein anderer Teil mit einer kaum faßbaren Beeinflussung der Hyaluronidase-Aktivität reagierte, während die Zwischenwerte fehlten. Dieses Verhalten ist uns in den Fällen bekannt, wo eine Dosis oder die Zeit der Bestimmung Grenzfälle darstellen. Das bedeutet in unserem Falle, daß vermutlich zum Zeitpunkt der Bestimmung ein Teil der Tiere bereits maximal reagierte, während ein anderer Teil noch nicht auf die Substanz ansprach. Jedenfalls zeigten alle Tiere 60 min p.i. bei dieser Substanz eine maximale hyaluronidasehemmende Wirkung von 58,2 %. 120 min p.i. war eine Hemmung nicht mehr feststellbar, es zeigten sich vielmehr geringe negative Werte an. Insofern ähnelt der zeitliche Ablauf dem Kurventypus der Metaboliten G 28 234, G 27 202 und G 25 671.

Eine graphische Darstellung der hyaluronidasehemmenden Wirkung der Substanzen findet sich in Tabelle 31.

### Zusammenfassung

Es wurde die hyaluronidasehemmende Wirkung von Phenylbutazon und von fünf Metaboliten dieser Substanz bestimmt. Alle untersuchten Stoffe zeigten eine ausgeprägte Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität. Im zeitlichen Verlauf ergaben sich Unterschiede, die in der Arbeit näher aufgeführt wurden.

T a b e l l e n a n h a n g

| Versuchsreihe | Gewicht in g | Farbstoff-Quaddel                             |         |         | Farbstoff+Hyase-Quaddel |         |         |
|---------------|--------------|-----------------------------------------------|---------|---------|-------------------------|---------|---------|
|               |              | vor                                           | 40'nach | 60'nach | vor                     | 40'nach | 60'nach |
|               |              | 100 mg Phenylbutazon (G 13 871) i.p./kg Ratte |         |         |                         |         |         |
| 1             | 205          | 142                                           | 141     | 133     | 233                     | 212     | 186     |
|               | 215          | 142                                           | 145     | 148     | 245                     | 213     | 198     |
|               | 210          | 145                                           | 136     | 148     | 233                     | 209     | 192     |
|               | 165          | 145                                           | 138     | 154     | 246                     | 214     | 196     |
|               | 160          | 159                                           | 156     | 153     | 256                     | 225     | 200     |

Tabelle 1

| Versuchsreihe | Gewicht in g | Farbstoff-Quaddel                             |         |          | Farbstoff+Hyase-Quaddel |         |          |
|---------------|--------------|-----------------------------------------------|---------|----------|-------------------------|---------|----------|
|               |              | vor                                           | 90'nach | 120'nach | vor                     | 90'nach | 120'nach |
|               |              | 100 mg Phenylbutazon (G 13 871) i.p./kg Ratte |         |          |                         |         |          |
| 2             | 175          | 160                                           | 140     | 154      | 200                     | 165     | 181      |
|               | 160          | 155                                           | 143     | 152      | 199                     | 168     | 172      |
|               | 170          | 158                                           | 137     | 141      | 223                     | 171     | 182      |
|               | 200          | 155                                           | 137     | 143      | 228                     | 187     | 201      |
|               | 155          | 143                                           | 139     | 137      | 229                     | 160     | 196      |

Tabelle 2

| Versuchsreihe | Gewicht<br>in g | Farbstoff-Quaddel                        |         |         | Farbstoff+Hyase-Quaddel |         |         |
|---------------|-----------------|------------------------------------------|---------|---------|-------------------------|---------|---------|
|               |                 | vor                                      | 40'nach | 60'nach | vor                     | 40'nach | 60'nach |
|               |                 | 50 mg G 27 202 intraperitoneal /kg Ratte |         |         |                         |         |         |
| 3             | 215             | 170                                      | 158     | 159     | 243                     | 209     | 189     |
|               | 215             | 160                                      | 165     | 153     | 244                     | 204     | 181     |
|               | 215             | 164                                      | 163     | 164     | 268                     | 221     | 178     |
|               | 220             | 168                                      | 155     | 154     | 247                     | 217     | 189     |
|               | 220             | 160                                      | 150     | 163     | 266                     | 214     | 185     |

Tabelle 3

| Versuchsreihe | Gewicht<br>in g | Farbstoff-Quaddel                       |         |          | Farbstoff+Hyase-Quaddel |         |          |
|---------------|-----------------|-----------------------------------------|---------|----------|-------------------------|---------|----------|
|               |                 | vor                                     | 90'nach | 120'nach | vor                     | 90'nach | 120'nach |
|               |                 | 50 mg G 27 202 intraperitoneal/kg Ratte |         |          |                         |         |          |
| 4             | 220             | 140                                     | 132     | 167      | 224                     | 185     | 225      |
|               | 160             | 154                                     | 149     | 149      | 250                     | 237     | 245      |
|               | 170             | 151                                     | 144     | 139      | 245                     | 224     | 258      |
|               | 220             | 139                                     | 141     | 145      | 226                     | 200     | 223      |
|               | 155             | 153                                     | 149     | 144      | 215                     | 199     | 210      |

Tabelle 4

| Versuchsreihe | Gewicht<br>in g | Farbstoff-Quaddel                        |         |         | Farbstoff+Hyase-Quaddel |         |         |
|---------------|-----------------|------------------------------------------|---------|---------|-------------------------|---------|---------|
|               |                 | vor                                      | 40'nach | 60'nach | vor                     | 40'nach | 60'nach |
|               |                 | 100 mg G 25 671 intraperitoneal/kg Ratte |         |         |                         |         |         |
| 5             | 180             | 148                                      | 149     | 150     | 251                     | 231     | 183     |
|               | 155             | 164                                      | 143     | 160     | 252                     | 228     | 209     |
|               | 180             | 148                                      | 140     | 151     | 222                     | 194     | 178     |
|               | 145             | 142                                      | 144     | 167     | 223                     | 193     | 178     |
|               | 165             | 145                                      | 149     | 163     | 245                     | 224     | 188     |

Tabelle 5

| Versuchsreihe | Gewicht<br>in g | Farbstoff-Quaddel                        |         |          | Farbstoff+Hyase-Quaddel |         |          |
|---------------|-----------------|------------------------------------------|---------|----------|-------------------------|---------|----------|
|               |                 | vor                                      | 90'nach | 120'nach | vor                     | 90'nach | 120'nach |
|               |                 | 100 mg G 25 671 intraperitoneal/kg Ratte |         |          |                         |         |          |
| 6             | 205             | 168                                      | 152     | 151      | 247                     | 215     | 250      |
|               | 175             | 160                                      | 156     | 163      | 267                     | 246     | 269      |
|               | 195             | 150                                      | 151     | 165      | 236                     | 214     | 239      |
|               | 160             | 159                                      | 168     | 161      | 264                     | 219     | 253      |
|               | 145             | 159                                      | 165     | 139      | 244                     | 225     | 234      |

Tabelle 6

| Versuchsreihe | Gewicht in g | Farbstoff-Quaddel                        |         |         | Farbstoff+Hyase-Quaddel |         |         |
|---------------|--------------|------------------------------------------|---------|---------|-------------------------|---------|---------|
|               |              | vor                                      | 40'nach | 60'nach | vor                     | 40'nach | 60'nach |
|               |              | 100 mg G 28 315 intraperitoneal/kg Ratte |         |         |                         |         |         |
| 7             | 155          | 156                                      | 152     | 138     | 237                     | 203     | 179     |
|               | 135          | 154                                      | 139     | 137     | 228                     | 198     | 175     |
|               | 175          | 143                                      | 149     | 159     | 221                     | 204     | 174     |
|               | 165          | 140                                      | 141     | 149     | 221                     | 195     | 176     |
|               | 185          | 145                                      | 144     | 151     | 252                     | 211     | 188     |

Tabelle 7

| Versuchsreihe | Gewicht in g | Farbstoff-Quaddel                        |         |          | Farbstoff+Hyase-Quaddel |         |          |
|---------------|--------------|------------------------------------------|---------|----------|-------------------------|---------|----------|
|               |              | vor                                      | 90'nach | 120'nach | vor                     | 90'nach | 120'nach |
|               |              | 100 mg G 28 315 intraperitoneal/kg Ratte |         |          |                         |         |          |
| 8             | 205          | 152                                      | 130     | 158      | 259                     | 197     | 239      |
|               | 175          | 160                                      | 158     | 163      | 260                     | 195     | 220      |
|               | 215          | 141                                      | 121     | 120      | 226                     | 168     | 196      |
|               | 205          | 158                                      | 148     | 146      | 248                     | 197     | 223      |
|               | 175          | 150                                      | 137     | 139      | 230                     | 182     | 205      |

Tabelle 8

| Versuchsreihe | Gewicht<br>in g | Farbstoff-Quaddel                        |         |         | Farbstoff+Hyase-Quaddel |         |         |
|---------------|-----------------|------------------------------------------|---------|---------|-------------------------|---------|---------|
|               |                 | vor                                      | 40'nach | 60'nach | vor                     | 40'nach | 60'nach |
|               |                 | 200 mg G 13 838 intraperitoneal/kg Ratte |         |         |                         |         |         |
| 9             | 165             | 149                                      | 148     | 135     | 259                     | 186     | 206     |
|               | 175             | 175                                      | 168     | 179     | 237                     | 178     | 201     |
|               | 160             | 144                                      | 147     | 133     | 251                     | 192     | 205     |
|               | 155             | 148                                      | 140     | 139     | 229                     | 170     | 178     |
|               | 180             | 155                                      | 168     | 150     | 261                     | 245     | 184     |
|               | 195             | 157                                      | 158     | 159     | 252                     | 229     | 192     |
|               | 175             | 155                                      | 156     | 166     | 202                     | 195     | 164     |

Tabelle 9

| Versuchsreihe | Gewicht<br>in g | Farbstoff-Quaddel                        |         |          | Farbstoff+Hyase-Quaddel |         |          |
|---------------|-----------------|------------------------------------------|---------|----------|-------------------------|---------|----------|
|               |                 | vor                                      | 90'nach | 120'nach | vor                     | 90'nach | 120'nach |
|               |                 | 200 mg G 13 838 intraperitoneal/kg Ratte |         |          |                         |         |          |
| 10            | 205             | 148                                      | 138     | 124      | 211                     | 173     | 223      |
|               | 155             | 151                                      | 141     | 148      | 202                     | 178     | 211      |
|               | 160             | 148                                      | 136     | 139      | 195                     | 164     | 194      |
|               | 185             | 134                                      | 120     | 120      | 200                     | 194     | 211      |
|               | 170             | 133                                      | 166     | 144      | 207                     | 204     | 211      |
|               | 165             | 135                                      | 137     | 140      | 198                     | 192     | 205      |

Tabelle 10

| Versuchsreihe | Gewicht in g | Farbstoff-Quaddel                        |         |         | Farbstoff+Hyase-Quaddel |         |         |
|---------------|--------------|------------------------------------------|---------|---------|-------------------------|---------|---------|
|               |              | vor                                      | 40'nach | 60'nach | vor                     | 40'nach | 60'nach |
|               |              | 150 mg G 28 234 intraperitoneal/kg Ratte |         |         |                         |         |         |
| 11            | 175          | 149                                      | 151     | 141     | 255                     | 223     | 195     |
|               | 185          | 147                                      | 144     | 149     | 242                     | 206     | 169     |
|               | 220          | 155                                      | 160     | 139     | 240                     | 219     | 182     |
|               | 220          | 150                                      | 140     | 149     | 249                     | 201     | 185     |
|               | 175          | 147                                      | 154     | 153     | 240                     | 216     | 195     |

Tabelle 11

| Versuchsreihe | Gewicht in g | Farbstoff-Quaddel                        |         |          | Farbstoff+Hyase-Quaddel |         |          |
|---------------|--------------|------------------------------------------|---------|----------|-------------------------|---------|----------|
|               |              | vor                                      | 90'nach | 120'nach | vor                     | 90'nach | 120'nach |
|               |              | 150 mg G 28 234 intraperitoneal/kg Ratte |         |          |                         |         |          |
| 12            | 195          | 137                                      | 132     | 138      | 202                     | 183     | 213      |
|               | 195          | 148                                      | 150     | 155      | 269                     | 238     | 252      |
|               | 190          | 140                                      | 139     | 144      | 218                     | 203     | 213      |
|               | 160          | 141                                      | 145     | 147      | 237                     | 193     | 219      |
|               | 185          | 138                                      | 124     | 130      | 200                     | 178     | 212      |

Tabelle 12

Phenylbutazon (G 13 871)

|                                  | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|----------------------------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| Farbstoffquaddel vor             | 147       | 50    |                         |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel vor      | 243       | 95    |                         |         |           |
| Farbstoffquaddel nach 40'        | 143       | 63    | - 4                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 40' | 215       | 37    | - 28                    | 28.8 %  | 1 %       |
| Farbstoffquaddel nach 60'        | 147       | 71    | 0                       |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 60' | 194       | 31    | - 49                    | 49.7 %  | 1 %       |

|                                   | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|-----------------------------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| Farbstoffquaddel vor              | 154       | 44    |                         |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel vor       | 216       | 227   |                         |         |           |
| Farbstoffquaddel nach 90'         | 139       | 6     | - 15                    |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 90'  | 170       | 105   | - 46                    | 65.5 %  | 1 %       |
| Farbstoffquaddel nach 120'        | 145       | 53    | - 9                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 120' | 186       | 140   | - 30                    | 42.2 %  | 1 %       |

Tabelle 13

Derivat G 27 202

|                                  | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|----------------------------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| Farbstoffquaddel vor             | 164       | 21    |                         |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel vor      | 254       | 152   |                         |         |           |
| Farbstoffquaddel nach 40'        | 158       | 37    | - 6                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 40' | 213       | 44    | - 41                    | 43*5 %  | 1 %       |
| Farbstoffquaddel nach 60'        | 159       | 25    | - 5                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 60' | 184       | 24    | - 70                    | 74*2 %  | 1 %       |

|                                   | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|-----------------------------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| Farbstoffquaddel vor              | 147       | 53    |                         |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel vor       | 232       | 220   |                         |         |           |
| Farbstoffquaddel nach 90'         | 143       | 49    | - 4                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 90'  | 209       | 441   | - 33                    | 26*8 %  | 1 %       |
| Farbstoffquaddel nach 120'        | 149       | 116   | + 2                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 120' | 232       | 365   | 0                       | - 0*2 % | -         |

Tabelle 14

Derivat G 25 671

|                                  | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|----------------------------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| Farbstoffquaddel vor             | 149       | 73    |                         |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel vor      | 239       | 223   |                         |         |           |
| Farbstoffquaddel nach 40'        | 145       | 15    | - 4                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 40' | 214       | 356   | - 25                    | 28*0 %  | 1 %       |
| Farbstoffquaddel nach 60'        | 158       | 56    | + 9                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 60' | 187       | 166   | - 52                    | 58*5 %  | 1 %       |

|                                   | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|-----------------------------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| Farbstoffquaddel vor              | 159       | 41    |                         |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel vor       | 252       | 178   |                         |         |           |
| Farbstoffquaddel nach 90'         | 158       | 59    | - 1                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 90'  | 224       | 173   | - 28                    | 29*6 %  | 1 %       |
| Farbstoffquaddel nach 120'        | 156       | 117   | - 3                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 120' | 249       | 185   | - 3                     | 2*8 %   | -         |

Tabelle 15

Derivat G 28 315

|                                  | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|----------------------------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| Farbstoffquaddel vor             | 148       | 49    |                         |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel vor      | 232       | 171   |                         |         |           |
| Farbstoffquaddel nach 40'        | 145       | 29    | - 3                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 40' | 202       | 38    | - 30                    | 34'7 %  | 1 %       |
| Farbstoffquaddel nach 60'        | 147       | 86    | - 1                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 60' | 178       | 32    | - 54                    | 62'5 %  | 1 %       |

|                                   | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|-----------------------------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| Farbstoffquaddel vor              | 152       | 56    |                         |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel vor       | 245       | 254   |                         |         |           |
| Farbstoffquaddel nach 90'         | 139       | 213   | - 13                    |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 90'  | 188       | 162   | - 57                    | 57'2 %  | 1 %       |
| Farbstoffquaddel nach 120'        | 145       | 289   | - 7                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 120' | 217       | 278   | - 28                    | 28'2 %  | 1 %       |

Tabelle 16

Derivat G 13 838

|                                  | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|----------------------------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| Farbstoffquaddel vor             | 155       | 101   |                         |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel vor      | 240       | 474   |                         |         |           |
| Farbstoffquaddel nach 40'        | 155       | 114   | 0                       |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 40' | 199       | 755   | - 41                    | 47°5 %  | 1 %       |
| Farbstoffquaddel nach 60'        | 151       | 299   | - 4                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 60' | 190       | 243   | - 50                    | 58°2 %  | 1 %       |

|                                   | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung  | Sicherung |
|-----------------------------------|-----------|-------|-------------------------|----------|-----------|
| Farbstoffquaddel vor              | 141       | 69    |                         |          |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel vor       | 202       | 35    |                         |          |           |
| Farbstoffquaddel nach 90'         | 140       | 221   | - 1                     |          |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 90'  | 184       | 224   | - 18                    | 28°5 %   | 1 %       |
| Farbstoffquaddel nach 120'        | 136       | 127   | - 5                     |          |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 120' | 209       | 90    | + 7                     | - 11°1 % | -         |

Tabelle 17

Derivat G 28 234

|                                  | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|----------------------------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| Farbstoffquaddel vor             | 150       | 11    |                         |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel vor      | 245       | 44    |                         |         |           |
| Farbstoffquaddel nach 40'        | 150       | 63    | 0                       |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 40' | 213       | 84    | - 32                    | 33'3 %  | 1 %       |
| Farbstoffquaddel nach 60'        | 146       | 35    | - 4                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 60' | 185       | 116   | - 60                    | 62'1 %  | 1 %       |

|                                   | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|-----------------------------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| Farbstoffquaddel vor              | 141       | 19    |                         |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel vor       | 225       | 820   |                         |         |           |
| Farbstoffquaddel nach 90'         | 138       | 106   | - 3                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 90'  | 199       | 567   | - 26                    | 30'9 %  | 1 %       |
| Farbstoffquaddel nach 120'        | 143       | 89    | + 2                     |         |           |
| Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 120' | 222       | 293   | - 3                     | 4'0 %   | -         |

Tabelle 18

Phenylbutazon (G 13 871)

40' und 60'

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p   |
|--------------------|----|-----|-----|-------------------|-----|
| Zwischen Tieren    | 4  | 490 | 122 | 4.06              | 5 % |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 47  | 23  | -                 |     |
| Rest - Varianz     | 8  | 244 | 30  |                   |     |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 781 | 56  |                   |     |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.059; p = 95 \%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|-------|-------------------|-------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 546   | 136   | 10.46             | 1 %   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 5.859 | 2.929 | 100.00            | 0.1 % |
| Rest - Varianz     | 8  | 107   | 13    |                   |       |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 6.512 | 465   |                   |       |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.472; p = 30 \%$

Phenylbutazon (G 13 871)

90' und 120'

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p   |
|--------------------|----|-----|-----|-------------------|-----|
| Zwischen Tieren    | 4  | 257 | 64  | 3'37              | -   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 568 | 284 | 14'95             | 1 % |
| Rest - Varianz     | 8  | 156 | 19  |                   |     |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 981 | 70  |                   |     |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 4'131; p = 10 \%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|-------|-------------------|-------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 1.295 | 324   | 4.38              | 5 %   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 5.344 | 2.672 | 36'11             | 0'1 % |
| Rest - Varianz     | 8  | 591   | 74    |                   |       |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 7.230 | 516   |                   |       |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0'592; p = 70 \%$

Derivat G 27 202

40' und 60'

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p |
|--------------------|----|-----|-----|-------------------|---|
| Zwischen Tieren    | 4  | 75  | 19  | -                 |   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 120 | 60  | 1'87              | - |
| Rest - Varianz     | 8  | 257 | 32  |                   |   |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 452 | 32  |                   |   |

$n = 2$ ;  $\chi^2_{\text{emp.}} = 0'489$ ;  $p = 70 \%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|-------|-------------------|-------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 347    | 87    | 1'30              | -     |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 12.092 | 6.046 | 90'24             | 0'1 % |
| Rest - Varianz     | 8  | 535    | 67    |                   |       |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 12.974 | 927   |                   |       |

$n = 2$ ;  $\chi^2_{\text{emp.}} = 3'541$ ;  $p = 10 \%$

Derivat G 27 202

90' und 120'

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p |
|--------------------|----|-----|-----|-------------------|---|
| Zwischen Tieren    | 4  | 146 | 36  | -                 |   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 92  | 46  | -                 |   |
| Rest - Varianz     | 8  | 730 | 91  |                   |   |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 968 | 69  |                   |   |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.022; p = 50 \%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|-----|-------------------|-------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 3.632 | 908 | 15.39             | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 1.779 | 356 | 6.03              | 5 %   |
| Rest - Varianz     | 8  | 475   | 59  |                   |       |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 5.886 | 420 |                   |       |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.487; p = 70 \%$

Derivat G 25 671

40' und 60'

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p |
|--------------------|----|-------|-----|-------------------|---|
| Zwischen Tieren    | 4  | 148   | 37  | -                 |   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 452   | 226 | 4.26              | - |
| Rest - Varianz     | 8  | 428   | 53  |                   |   |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 1.028 | 73  |                   |   |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 2.359; p = 30 \%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|-------|-------------------|-------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 2.516 | 629   | 10.84             | 1 %   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 6.609 | 3.304 | 56.96             | 0.1 % |
| Rest - Varianz     | 8  | 466   | 58    |                   |       |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 9.591 | 685   |                   |       |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.585; p = 70 \%$

Derivat G 25 671

90' und 120'

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p |
|--------------------|----|-----|-----|-------------------|---|
| Zwischen Tieren    | 4  | 138 | 34  | -                 |   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 32  | 16  | -                 |   |
| Rest - Varianz     | 8  | 730 | 91  |                   |   |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 900 | 64  |                   |   |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.107; p = 50 \%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|-------|-------------------|-------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 1.772 | 443   | 9.42              | 1 %   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 2.358 | 1.179 | 25.08             | 0.1 % |
| Rest - Varianz     | 8  | 374   | 47    |                   |       |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 4.504 | 322   |                   |       |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.027; p = 98 \%$

Derivat G 28 315

40' und 60'

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p |
|--------------------|----|-----|-----|-------------------|---|
| Zwischen Tieren    | 4  | 118 | 29  | -                 |   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 18  | 9   | -                 |   |
| Rest - Varianz     | 8  | 542 | 68  |                   |   |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 678 | 48  |                   |   |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.234; p = 50 \%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|-------|-------------------|-------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 753   | 188   | 7.23              | 1 %   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 7.157 | 3.578 | 100.00            | 0.1 % |
| Rest - Varianz     | 8  | 210   | 26    |                   |       |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 8.120 | 580   |                   |       |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 3.604; p = 10 \%$

Derivat G 28 315

90' und 120'

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p   |
|--------------------|----|-------|-----|-------------------|-----|
| Zwischen Tieren    | 4  | 1.771 | 443 | 7.77              | 1 % |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 449   | 224 | 3.93              | -   |
| Rest - Varianz     | 8  | 460   | 57  |                   |     |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 2.680 | 191 |                   |     |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 2.496; p = 20 \%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|-------|-------------------|-------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 2.553  | 638   | 22.78             | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 8.066  | 4.033 | 100.00            | 0.1 % |
| Rest - Varianz     | 8  | 222    | 28    |                   |       |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 10.841 | 774   |                   |       |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.298; p = 80 \%$

Derivat G 13 838

40' und 60'

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|-----|-------------------|-------|
| Zwischen Tieren    | 6  | 2.552 | 425 | 9.44              | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 51    | 25  | -                 |       |
| Rest - Varianz     | 12 | 539   | 45  |                   |       |
| Gesamt - Varianz   | 20 | 3.142 | 157 |                   |       |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 2.344; p = 30 \%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p   |
|--------------------|----|--------|-------|-------------------|-----|
| Zwischen Tieren    | 6  | 4.924  | 820   | 2.51              | -   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 10.146 | 5.073 | 15.56             | 1 % |
| Rest - Varianz     | 12 | 3.911  | 326   |                   |     |
| Gesamt - Varianz   | 20 | 18.981 | 949   |                   |     |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.850; p = 30 \%$

Derivat G 13 838

90' und 120'

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p |
|--------------------|----|-------|-----|-------------------|---|
| Zwischen Tieren    | 5  | 1.055 | 211 | 2'04              |   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 100   | 50  | -                 |   |
| Rest - Varianz     | 10 | 1.029 | 103 |                   |   |
| Gesamt - Varianz   | 17 | 2.184 | 128 |                   |   |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.635; p = 30 \%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p   |
|--------------------|----|-------|-----|-------------------|-----|
| Zwischen Tieren    | 5  | 917   | 183 | 2'20              | -   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 1.996 | 998 | 12'02             | 1 % |
| Rest - Varianz     | 10 | 827   | 83  |                   |     |
| Gesamt - Varianz   | 17 | 3.740 | 220 |                   |     |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 3.969; p = 10 \%$

Derivat G 28 234

40' und 60'

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p |
|--------------------|----|-----|-----|-------------------|---|
| Zwischen Tieren    | 4  | 79  | 20  | -                 |   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 41  | 20  | -                 |   |
| Rest - Varianz     | 8  | 358 | 45  |                   |   |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 478 | 34  |                   |   |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 2.617; p = 20 \%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|-------|-------------------|-------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 569   | 142   | 2.78              | -     |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 9.016 | 4.508 | 88.39             | 0.1 % |
| Rest - Varianz     | 8  | 409   | 51    |                   |       |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 9.994 | 714   |                   |       |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.859; p = 50 \%$

Derivat G 28 234

90' und 120'

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ | F <sub>emp.</sub> | p   |
|--------------------|----|-----|-----|-------------------|-----|
| Zwischen Tieren    | 4  | 736 | 184 | 12'27             | 1 % |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 58  | 29  | 1'93              | -   |
| Rest - Varianz     | 8  | 120 | 15  |                   |     |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 914 | 65  |                   |     |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 2'766; p = 20 \%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|-------|-------------------|-------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 6.121 | 1.530 | 20'40             | 0'1 % |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 2.030 | 1.015 | 13'53             | 1 %   |
| Rest - Varianz     | 8  | 602   | 75    |                   |       |
| Gesamt - Varianz   | 14 | 8.753 | 625   |                   |       |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1'016; p = 50 \%$

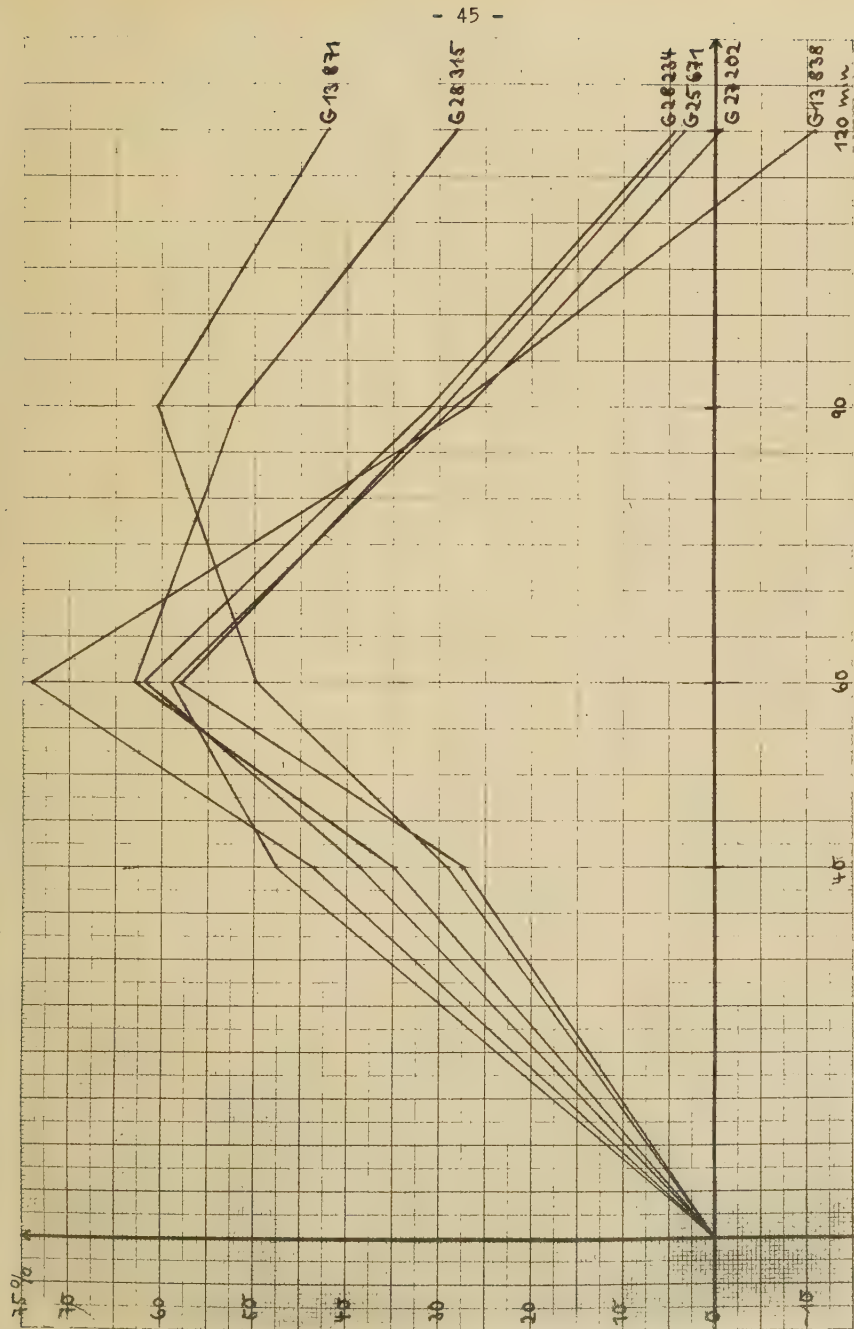


Tabelle 31

Literaturverzeichnis

- 1) Mathies, H., I. Biechele u. M. Hartmann: Aerztl. Forsch. eingereicht
- 2) Mathies, H. u. A. Jankowski: Klin. Wschr. 35 (1957), 17
- 3) Mathies, H.: Arzneimittel-Forsch. 8 (1958), 233
- 4) Mathies, H., A. Glück, J. Poulantzas u. D. Schmidt: Med. exper. im Druck
- 5) Mathies, H. u. G. v. Werther: Arzneimittel-Forsch. im Druck
- 6) Mathies, H.: Zschr. exper. Med. 131 (1959), 118
- 7) Mathies, H. u. G. v. Werther: Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 5 (1958), 5
- 8) Mathies, H.: Med. Mschr. 10 (1958), 685
- 9) Mathies, H. u. G. Gareiß: Münch. med. Wschr. eingereicht
- 10) Mathies, H. u. A. Glück: im Manuskript
- 11) Mathies, H.: Vortrag Ges. inn. Med. Wiesbaden 1959
- 12) Mathies, H.: Med. Klin. 52 (1957), 38
- 13) Mitteilungen der wissenschaftlichen Laboratorien Geigy A. G. Basel
- 14) Burns, Rose, Goodwin, Reichenthal, Horning u. Brodie: J. Pharmacol.  
Exper. Therap. 113 (1955), 481
- 15) Pfister u. Häfliger: Helvet. chir. acta 40 (1957), 395
- 16) Wilhelmi, G.: zit. Domenjoz, R.: Arch. exper. Path. Pharmac. 225 (1955), 14
- 17) Madinaveitia, J.: J. Biochem. 32 (1938), 1806
- 18) Gibian, H.: Erg. Enzymforsch. 13 (1934), 1

Herrn Professor Dr. W.Seitz danke ich für die Überlassung des  
Themas und Herrn Dr.H.Mathies für die Beratung bei der Durchfüh-  
rung der Arbeit.Die Versuchssubstanzen und die pharmakologischen  
Daten wurden freundlicherweise von der Firma J.R. Geigy A.G. Basel  
zur Verfügung gestellt.Die statistische Auswertung übernahm Herr  
Dipl.-Math.K.Liebrich.

Am 30. Juni 1932 wurde ich, Herbert Scholze, als Sohn des Kaufmanns Otto Scholze und seiner Frau Wilhelmine, geborene Winkler, in Warnsdorf, Nordböhmen, geboren. In Kreibitz, Landkreis Warnsdorf, besuchte ich die Volksschule. Nach der Aussiedlung aus dem Sudetenland trat ich in das Gymnasium in Neustadt an der Orla in Thüringen ein. Im Jahre 1947 übersiedelten meine Eltern mit mir nach Wiesbaden. Dort besuchte ich das Städtische Realgymnasium für Jungen an der Oranienstrasse und legte an dieser Anstalt im Jahre 1954 das Abitur ab. Mein Medizinstudium begann ich in Frankfurt am Main. Mit dem 4. Semester immatrikulierte ich mich an der Universität München und bestand hier nach dem 5. Semester die ärztliche Vorprüfung. Auch während meiner klinischen Semester blieb ich in München. Längere Reisen führten mich durch Italien, Südfrankreich und als Hospitant nach Wien. Im Frühjahr 1959 begann ich an der Medizinischen Poliklinik der Universität München mit meiner Dissertationsarbeit.



